

02.2011

SSPH Newsletter

Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire

Sclérose systémique

Sclérose systémique et hypertension artérielle pulmonaire

Stefan Oertle

Connaître une maladie qui est tout aussi létale que le cancer du sein ou du côlon et qui doit déjà être dépistée et traitée au stade précoce revêt une importance majeure. La sclérose systémique est une maladie auto-immune, chronique et évoluant par poussées, qui se caractérise par une inflammation, une vasculopathie et une fibrose extensive. Dans une analyse rétrospective réalisée par l'université américaine Johns Hopkins, la survie à 1 an et à 3 ans des patients atteints de sclérose systémique avec hypertension artérielle pulmonaire était respectivement de 88 % et 49 %, alors que la forme idiopathique d'hypertension pulmonaire est associée à un meilleur pronostic (respectivement 95 % et 84 %). Bien que la sclérose systémique soit rare – en Europe, le nombre de nouveaux cas par an est estimé à environ 10 pour 1 000 000 d'habitants –, il est indispensable de diagnostiquer précocement cette maladie en raison de son pronostic défavorable. La difficulté consiste à reconnaître les symptômes précoces non spécifiques et à prendre les bonnes mesures. Cette affection complexe requiert une prise en charge multidisciplinaire et le médecin de famille est souvent amené à jouer le rôle de « disease manager ».

Symptômes précoces

Le phénomène de Raynaud et les doigts « boudinés » constituent souvent des signes précoces de la maladie. Un test positif pour les anticorps antinucléaires (anti-Scl-70, anti-centromères) permet de poser un diagnostic de suspicion, qui peut être confirmé par une capillaroscopie et par un examen rhumatologique. Parmi les signes non spécifiques de la maladie figurent l'intolérance à l'effort, la fatigue et la détresse respiratoire. Etant donné que la maladie touche plus fréquemment les femmes âgées de 50 à 60 ans, les symptômes sont souvent attribués à un « manque d'entraînement physique ». Les râles crépitants perçus aux bases pulmonaires sont généralement considérés comme insuffisance cardiaque gauche et non comme fibrose. Même les analyses de laboratoire courantes sont souvent sans particularités à la phase précoce. L'échocardiographie de repos peut encore être normale. L'ergométrie peut révéler des signes de surcharge cardiaque droite (typiquement : troubles de la repolarisation en V1-3) et l'exploration fonctionnelle respiratoire dévoile souvent une baisse isolée de la capacité de diffusion du CO.

L'oxymétrie de pouls lors de la montée d'escaliers constitue un test non validé mais adapté à la pratique clinique (désaturation prononcée avec radiographie thoracique normale). Des signes cliniques supplémentaires comme un phénomène de Raynaud ou des télangiectasies peuvent mettre sur la voie (voir Tab. 1).

Tab. 1: Indices cliniques

- Dyspnée d'effort
- Palpitations
- Phénomène de Raynaud
- Télangiectasies, microstomie
- ECG : troubles de la repolarisation en V1-3
- Taux de pro-BNP anormalement élevé
- Anticorps : Scl-70 ou anti-centromères
- Désaturation à l'effort

Sommaire

Affiliation à la SSHP

En vous affiliant à la SSHP, vous ...

- êtes certain d'être informé(e) des tout derniers développements de la recherche sur l'HP
- possédez les connaissances les plus récentes en matière de formation continue sur l'HP
- soignez les échanges avec d'autres sociétés de discipline
- établissez des contacts personnels
- participez à des ateliers
- faites un échange d'expérience

Vous trouverez des informations sur l'affiliation à la SSHP sous : **www.sgph.ch**

Tableau clinique

On distingue deux formes de sclérose systémique : la forme diffuse/progressive (dcSSc) et la forme limitée (lcSsc). Le terme « sclérodermie » a à juste titre été délaissé car les anomalies pertinentes en termes de pronostic concernent avant tout les organes internes. La morphée – une fibrose cutanée localisée – est une affection purement dermatologique qui n'a pas de rapport avec la sclérose systémique.



Fig. 1: Main d'un patient avec sclérose systémique

Le plus souvent, la forme limitée (lcSSc) peut uniquement être détectée par un œil initié ! Les signes précoces peuvent inclure le phénomène de Raynaud, des ulcères digitaux ou des télangiectasies – avant tout au niveau du visage. Le tableau clinique complet de la forme limitée, c.-à-d. syndrome CREST avec calcinose cutanée, phénomène de Raynaud, sclérose œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies, n'est que rarement présent.

Sur le plan pathogénique, il s'agit d'une maladie auto-immune inflammatoire caractérisée par une vasculopathie proliférative et par des dépôts excessifs de matrice extracellulaire. Au niveau des vaisseaux, il se produit une activation et une apoptose des cellules endothéliales, une hyperplasie de l'intima et de la média, ainsi qu'une fibrose. Contrairement à la vasoconstriction qui s'observe dans le phénomène de Raynaud primaire, la vasculopathie de la sclérose systémique est irréversible et elle conduit à une hypoperfusion et à la formation locale de thrombi (voir Fig. 1). La fibrose touche non seulement la peau, mais également le tractus gastro-intestinal (fibrose intestinale avec malabsorption, éventuellement atteinte vasculaire intestinale), les reins (crise rénale sclérodermique) et les poumons (alvéolite et fibrose). Sur le plan vasculaire, la sclérose systémique se caractérise principalement par une vasculopathie digitale, mais également par une vasculopathie pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire, HTAP). L'atteinte pulmonaire (avant tout pour la forme diffuse) et l'HTAP (avant tout pour la forme limitée) jouent un rôle déterminant dans le pronostic de la maladie.

L'HTAP constitue une pathologie intéressante à la fois sur le plan de la physiologie et de la biologie moléculaire. Les grandes avancées réalisées au cours de ces dernières années se reflètent dans les différents changements de nomenclature : la classification d'Evian de 1998 et la classification de Venise de 2003 ont depuis 2009 été succédées par la classification de Dana Point. Néanmoins, ces changements de nomenclature ne sont pas pris en compte par les autorités de contrôle des médicaments et par les caisses maladie. L'HTAP associée à la sclérose systémique fait partie du groupe des hypertensions artérielles pulmonaires (cf. www.sgph.ch > Medical > Definition > Clinical classification). Le terme « hypertension pulmonaire secondaire » est uniquement encore employé par les profanes. La mortalité dépend essentiellement de la classe fonctionnelle (CF, correspondant à peu près aux classes de la NYHA) de l'HTAP : après 2 ans, elle s'élève à 65 % pour la CF IV contre 20 % pour les CF I et II. Une fibrose pulmonaire concomitante constitue un facteur supplémentaire de mauvais pronostic.

Evaluation

En cas de manifestations cliniques très peu spécifiques, certains paramètres biologiques ayant une bonne sensibilité sont appropriés pour le dépistage de la maladie : des taux élevés d'anticorps antinucléaires peuvent orienter vers une sclérose systémique, alors qu'un taux élevé de pro-BNP indique une cardiopathie. Les critères de l'ARA ne sont pas appropriés pour le diagnostic de la forme précoce. Le diagnostic d'une sclérose systémique repose sur un examen rhumatologique (fibrose cutanée, ulcères digitaux, microstomie, télangiectasies), sur une capillaroscopie et sur des analyses sérologiques complémentaires. Une hypertension pulmonaire peut être détectée par échocardiographie, mais elle doit être confirmée par cathétérisme cardiaque droit. Chez les patients atteints de sclérose systémique / CREST, il convient de réaliser annuellement une échocardiographie. Les paramètres d'évolution de la maladie existants possèdent une bonne sensibilité, mais ils sont peu spécifiques et sont influencés par différents cofacteurs. Ils doivent dès lors être interprétés par une personne expérimentée, tout en tenant compte du tableau clinique. En fonction du stade de la maladie, il est nécessaire d'évaluer à un rythme trimestriel à annuel au moins les paramètres suivants : fonction pulmonaire, capacité de diffusion du CO, distance parcourue au test de marche de 6 minutes (DM6), échocardiographie, score de Rodnan (évaluation de l'atteinte cutanée) et taux de pro-BNP (voir Fig. 2). Dépendant de la fonction pulmonaire, il est également nécessaire de réaliser une TDM haute résolution des poumons. A l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de pratiquer systématiquement un lavage broncho-alvéolaire.

La DM6 et la capacité de diffusion du CO sont des paramètres pronostiques pertinents. Tous deux sont à la fois influencés par la pneumopathie et par l'hypertension pulmonaire et ils sont dès lors peu discriminants. Pour un traitement ciblé, il est essentiel de faire la distinction entre l'activité pathologique cardiaque (HTAP) et pulmonaire (alvéolite, fibrose).

Tab. 2: Paramètres pronostiques (différentes sources ; non standardisé)

Paramètre	Pronostic plus favorable	Pronostic plus défavorable
Classe fonctionnelle (CF)	I, II	III, IV
PVR (unités Wood)	< 8 unités Wood	> 8 unités Wood
%FVC / %DLCO	> 1.8	< 1.8
mPAP (cathétérisme)	< 40mmHg	> 40mmHg
DM6	> 500m	< 300m
Fibrose pulmonaire Index cardiaque Anticorps BNP	absente > 2.7 l/min/m² anti-centromères < 180	présente < 2.7 l/min/m² anti-Scl70 > 180

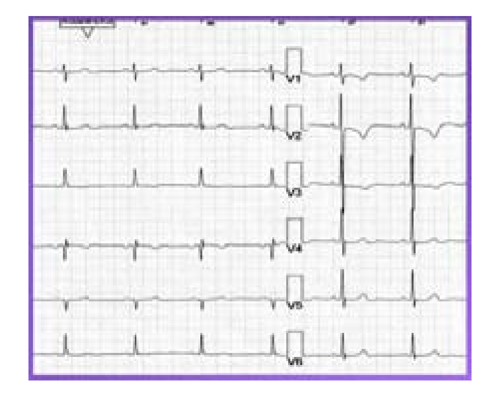


Fig. 2 : ECG en cas d'hypertension artérielle pulmonaire

A côté des volumes pulmonaires statiques et de la capacité de diffusion du CO, la saturation en O_2 et la fréquence du pouls durant la DM6 peuvent également être utiles. Une élévation rapide de la fréquence du pouls jusqu'à des valeurs sous-maximales montre une progression de l'HTAP, tandis qu'une diminution isolée de la saturation en oxygène reflète un problème pulmonaire. Pour les décisions thérapeutiques délicates, il est souvent nécessaire de refaire un cathétérisme cardiaque droit.

Traitement

L'hypertension pulmonaire doit être au centre des efforts thérapeutiques. Il faut impérativement tenter de la maintenir à un stade de bon pronostic (voir Tab. 2) : CF I ou II et DM6 supérieure à 500 m. L'axe endothéline, la voie de signalisation du NO et les prostacyclines sont des facteurs indépendants sur le plan pathogénique et influençables. Ainsi, le traitement repose sur des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (tels que bosentan et ambrisentan), sur des inhibiteurs de la PDE-5 (sildénafil) ou sur des prostacyclines (iloprost, époprosténol, tréprostinil). Dans le cadre de la sclérose systémique, l'antagoniste des récepteurs de l'endothéline bosentan est le médicament qui a le mieux été étudié. Il améliore la survie par rapport aux contrôles historiques et il agit également sur les ulcères digitaux. Le sildénafil entraîne une amélioration de l'hémodynamique et de la morbidité mais il n'est pas clair s'il a également un impact positif sur la mortalité. Il est déterminant que le traitement soit débuté à une CF favorable (à peu près équivalente à la classe de la NYHA). Le traitement par bosentan en première intention de l'HTAP de CF II était associé à une survie à 3 ans d'env. 80 %, contre env. 50 % en cas d'initiation du traitement à une CF III/IV. En cas de réponse thérapeutique insuffisante, les médicaments sont administrés en association, même s'il n'existe que peu d'études sur les traitements d'association. Pour les associations médicamenteuses, il convient de garder à l'esprit que des interactions sont possibles et que les effets individuels ne peuvent pas être additionnés (métabolisme via le CYP3A4). Dans la mesure où l'évolution naturelle de la maladie est progressive, une « non-aggravation » est déjà considérée comme un succès thérapeutique : la maladie peut être maintenue dans une catégorie de pronostic favorable. Il est difficile de réaliser des études prospectives étant donné la population hétérogène de patients, la combinaison d'atteintes pulmonaires et cardiaques et l'évolution pathologique relativement lente. Différents registres de l'HTAP, comme celui tenu depuis des années par la SSHP, permettent de suivre les évolutions thérapeutiques de cette maladie rare et hétérogène et de s'en servir pour améliorer les traitements.

Par ailleurs, pour le traitement de l'HTAP, il convient également d'évaluer les traitements des autres organes. Comme la fibrose pulmonaire est associée à un pronostic très défavorable, il est fondamental de contrôler régulièrement la fonction pulmonaire et si nécessaire, d'instaurer rapidement un traitement agressif (voir Tab. 3). Néanmoins, l'évolution de la fonction pulmonaire n'est pas le seul facteur déterminant. Initialement, l'évaluation clinique (toux, fièvre) et radiologique (opacité en verre dépoli à la TDM haute résolution) sont plus à même de détecter une alvéolite auto-immune que l'évaluation de la fonction pulmonaire ou la mesure de la diffusion du CO. Différents immunosuppresseurs (cyclophosphamides, etc.) et agents biologiques sont disponibles pour le traitement des atteintes pulmonaires et cutanées. En cas d'atteinte pulmonaire avancée, une transplantation pulmonaire doit être envisagée. Les troubles circulatoires des extrémités sont généralement traités par perfusions d'iloprost. Pour certains cas avec fibrose cutanée à évolution rapide, une transplantation de cellules souches peut être envisagée, mais cette intervention est néanmoins associée à une mortalité considérable.

En raison de la complexité de cette affection, il est impossible d'établir des normes thérapeutiques standardisées. Comme pour toute maladie chronique grave, à côté des mesures purement médicamenteuses, de nombreuses

Tab. 3: Lung Severity Scale in scleroderma (Medsger et al. J Rheumatol. 1999; 26:2159-67)

Grade de sévérité	Variable	Survie à 5 ans (%)
0 (néant)	DL_{CO} > 80 % FVC > 80 % Pas de râles Pas de fibrose à la TDM Pas d'hypertension pulmonaire	86 %
1 (légère)	DL_{CO} 70-80 % FVC > 70-80 % Râles Fibrose à la TDM Hypertension pulmonaire légère	81 %
2 (modérée)	DL_{CO} 50-69 % FVC 50-69 %	84 %
3 (sévère)	DL_{CO} < 50 % FVC < 50 % Hypertension pulmonaire modérée	61 %
4 (terminale)	O_2 nécessaire	36 %

autres disciplines sont également impliquées (ergothérapie, physiothérapie, accompagnement social, soutien psychologique, etc.). Le médecin de famille joue justement un rôle central dans la coordination de ces différentes interventions.

A l'échelle européenne, l'organisation EUSTAR (www.eustar.org) s'investit tout particulièrement dans la recherche et le traitement de la sclérose systémique.

Littérature:

1. Condliffe R. Am J Respir Crit Care. 2009; 179: 151
2. Le Pavec J. Am J Respir Crit Care. 2010; 181: 1285
3. Hachulla E. Eur Respir Rev. 2010; 19: 118, 314
4. Mathai SC. Arthritis Rheum. 2009; 60: 569
5. Galie N Eur. Heart J. 2009; 30: 2493

Cas de sclérose systémique

Laurent Nicod

Femme de 75 ans qui s'était présentée début 2003 avec des lésions pulpaires et un syndrome de Raynaud.

Une capillaroscopie fait alors évoquer le diagnostic de sclérose systémique. Les sérologies montrent des anticorps anti-nucléaires homogènes et des anti-nucléo-protéines de type Scl 170 à 1/160. La patiente présente une dyspnée stade II avec une toux sèche invalidante; une DLCO à 39% de la valeur prédite et un CT scan montrant une atteinte interstitielle de type NSIP.

Un traitement d'Endoxan est initié pour 6 mois puis poursuivi pendant 12 mois avec une amélioration très transitoire radiologique et de la DLCO, mais les fonctions pulmonaires vont s'aggraver après une brève stabilisation. La clinique va lentement se péjorer malgré un traitement d'Adalat et d'Imurek associé à des petites doses de Prednisone.

En 2006, une hématurie microscopique apparaît; la CVF pulmonaire était de 64 % et la DLCO à 27 % des valeurs prédites.

En décembre 2009, une hypertension pulmonaire apparaît à l'échocardiogramme confirmée au cathétérisme droit avec une PAP moyenne de 25 mm Hg et des résistances à 400 dyn s cm^{-5} sans fonction cardiaque gauche. Un traitement de Tracleer est entrepris avec une patiente dont l'observance au traitement est incertaine tant pour ce traitement de Tracleer apparemment bien toléré que pour le CellCept administré en lieu et place de l'Imurek. Cette hypertension va rapidement se péjorer avec des PAP moyennes de 40 mmHg et des résistances qui passeront à 1 672 dyn s cm^{-5} en février 2011. Les proBNP sont alors de 4 731 ng/l et le test de marche qui était encore à 380 m en décembre 2009 n'est plus qu'à 120 m. Le syndrome restrictif a aussi progressé avec une CVF à 57 % de la valeur prédite.

Seul un traitement combiné contre l'hypertension artérielle pulmonaire aurait pu peut-être infléchir le cours de la patiente un an plutôt, mais l'effet de ceux-ci sur l'hypertension pulmonaire restent trop souvent encore insuffisants et sans effet démontré à ce jour sur la fibrose concomitante. La patiente décèdera peu après le dernier bilan hospitalier de son hypertension pulmonaire aggravant une fibrose pulmonaire sévère.



5th international congress of the SSPH 2012

La SSHP organisera son 5ème congrès international les 28 et 29 septembre 2012, à Thoune. Cet évènement abordera les nouvelles connaissances en matière d'hypertension pulmonaire et il sera une excellente occasion de rencontrer des spécialistes de l'hypertension pulmonaire des domaines de la cardiologie, de la pneumologie, de la médecine intensive et de la chirurgie.

Un programme captivant vous attend dans le magnifique Oberland bernois !

Programme et inscription :
www.imk.ch/sgph2012

Rédaction : PD Dr O. Schoch, PD Dr G. Domenighetti, Pr Dr L. Nicod, Dr S. Oertle, PD Dr M. Schwerzmann, Dr D. Weilenmann ; **Responsable de la rédaction :** D. Prisi
Editeur : ***IMK*** Institut pour la médecine et la communication SA, Münsterberg 1, 4001 Bâle, tél : 061 271 35 51, fax : 061 271 33 38, sgph@imk.ch. Les noms de marque peuvent être protégés par le droit de protection des marques, même si cela n'est pas expressément précisé. Aucune garantie n'est donnée pour les indications sur la posologie et le mode d'emploi des médicaments. Avec aimable soutien, sans restriction, de l'entreprise Actelion.

ISSN 1661-9234



Auteurs:
Dr méd. Stefan Oertle, FMH Innere Medizin und Rheumatologie, 3072 Ostermundigen, stefan.oertle@hin.ch
Pr Dr méd. Laurent Nicod, Div. de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne, laurent.nicod@chuv.ch